

Verwendung von aus extremophilen Bakterien gewonnenen Osmolyten zur Herstellung von inhalierbaren Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung pulmonaler und kardiovaskulärer Erkrankungen, sowie eine Osmolyte als Wirkstoffbestandteil enthaltende Inhalationsvorrichtung.

Die menschliche Gesundheit wird zunehmend durch Umwelttoxinen beeinträchtigt. Besonders zu nennen ist hier die Luftverschmutzung mit Schwebstäuben, die faserförmiger oder partikulärer Natur sein können. In epidemiologischen Untersuchungen wurde gezeigt, dass Schwebstäube an der Entstehung von Lungenerkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen beteiligt sind. In großen europäischen Städten sind jährlich 60.000 Todesfälle die Folge einer langanhaltenden Luftverschmutzung. An dieser Luftverschmutzung sind Schwebstäube maßgeblich beteiligt. Es dürfte in absehbarer Zeit de facto unmöglich sein, die Belastung mit Schwebstäuben, insbesondere mit feinen und ultrafeinen Schwebstäuben durch Filtermassnahmen signifikant zu reduzieren. Es ist vielmehr mit einem erheblichen Ansteigen dieser Belastungen zu rechnen. Aus der URL [http:// propulmone.ch/Staubpartikel](http://propulmone.ch/Staubpartikel) ist es bekannt dass der Mensch im Laufe seines Lebens mindestens 400.000 m³ Luft einatmet. Bei einer mittleren Partikelkonzentration in der Aussenluft von 30 µg/m³ und einem in der Lunge zurückgehaltenen Anteil von angenommen nur 20% werden pro Tag in jedem der 300 Millionen Alveolen etwa 100 Partikel abgelagert. In Rauchhaushalten ist die Belastung etwa 20 bis 45 % höher anzunehmen. Die gesundheitsschädlichen Wirkungen der Schwebstäube beruhen auf einer Interaktion dieser Moleküle mit dem menschlichen Lungengewebe. Die Folge davon sind entzündliche, zuweilen sogar maligne Lungenerkrankungen. In die Lunge gelangte staubförmige Fremdstoffe sind somit eine der wesentlichen Ursachen für die Entstehung von Lungenerkrankungen.

Außerdem wird angenommen, dass die Aufnahme von Schwebstäuben über die Lungenzellen und die in diesen Zellen in Folge ausgelösten biologischen Wirkungen auch für die Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen zumindest mitverantwortlich sind.

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Daraus folgt, dass die in der Industriegesellschaft immer mehr zunehmende Belastung der Lunge durch Schwebstäube für eine nicht unbeträchtliche Erhöhung krankheitsbedingter Todesfälle verantwortlich gemacht werden muß.

Aus obiger URL ist außerdem bekannt geworden, dass nach neueren Studien gesundheitliche Folgen sogar bei bisher als unbedenklich eingestuften Konzentrationen von Schwebstäuben anzunehmen sind. In verschiedenen Großstädten wurden Untersuchungen durchgeführt, die ergaben, dass mit der Erhöhung des Tageswertes der Staubbelastung um nur $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ eine Zunahme nicht unfallbedingter Todesfälle um 0,5 bis 1% einhergeht. Da, wie gesagt, die Konzentration an Schwebstaub in der Luft nicht wirklich gesenkt werden kann und der Gebrauch von Atemluft-Filtern auf Ausnahmefälle beschränkt bleiben muss, muss nach allgemein und einfach anwendbaren Mitteln gesucht werden, mit denen die Belastung der menschlichen Lunge vermindert und so die bekannten Folgeschäden möglichst gering gehalten werden können.

Es ist vor allem dringend geboten, für Menschen, die der täglichen Belastung mit Schwebstäuben z.B. am Arbeitsplatz nicht aus dem Weg gehen können, insbesondere für diejenigen, die an einer besondere Empfindlichkeit gegenüber Schwebstäuben leiden, vorbeugende Maßnahmen, zu entwickeln, die allgemein, einfach und jederzeit eingesetzt werden können.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, pharmazeutische Mittel bereitzustellen, die im Stande sind, die oben beschriebenen negativen Auswirkungen von Schwebstäuben auf die Gesundheit des Menschen, insbesondere pulmonale und kardiovaskuläre Erkrankungen, wirksam zu bekämpfen.

Es wurde gefunden, dass Arzneimittel in inhalierbarer Form, welche als Wirkstoff einen oder mehrere Osmolyte, deren Salze und/oder gleichwirkende Derivate enthalten, überraschend eine wirksame Prophylaxe gegen die oben beschriebenen Krankheitszustände und deren Behandlung ermöglichen.

Osmolyte werden aus extremophilen Bakterien gewonnen. Dies sind außergewöhnliche Mikroorganismen, die fähig sind, unter extremen Bedingungen, z.B. bei biologisch extremen Salzkonzentrationen bis 200 g Kochsalz pro Liter und bei Temperaturen im Bereich von 60 bis 110°C zu leben und sich zu vermehren. Solche Lebensbe-

dingungen würden bei normalen (mesophilen) Organismen zum sofortigen Tod und mindestens zu massiven Schädigungen zellulärer Strukturen führen.

In den letzten Jahren wurde daher ein großer Forschungsaufwand betrieben, um diejenigen biochemischen Komponenten zu identifizieren, auf welche die bemerkenswerte thermische, chemische und physikalische Stabilität der Zellstrukturen extremophiler Organismen zurückzuführen ist.

Zu der hohen Temperaturstabilität von Zellstrukturen tragen in erheblichem Maß niedermolekulare organische Substanzen im intrazellulären Milieu bei, die als Osmolyte oder kompatible Solute bezeichnet werden. Die in den extremophilen Mikroorganismen gefundenen Osmolyte werden von menschlichen oder tierischen Zellen nicht gebildet.

In neuerer Zeit konnten in extremophilen Mikroorganismen erstmals verschiedene neuere Osmolyte identifiziert werden. Hierzu gehören beispielsweise Ectoin, Hydroxyectoin, Firoin, Firoin-A, Diglycerolphosphat, cyclisches Diphosphoglycerat, Diinositolphosphat und 1,3-Di-mannosyl-di-myoinositolphosphat (DMIP).

Alle werden aus extremophilen Mikroorganismen gewonnen und aufgearbeitet bzw. gereinigt (vgl. EP-A 94 903 874; EP-A 98 121 243; DE-A 100 47 444) und bilden eine bekannte Gruppe niedermolekularer Stoffe mit Schutzeigenschaften für ansonsten sensible Zellen. In einigen Fällen konnte der Beitrag dieser Verbindungen zum Schutz von Hautzellen gegenüber externen Stressbedingungen wie Hitze- und Trockenheit auf dem Gebiet der Kosmetik (vgl. US-A 6 267 973,) gezeigt werden.

Verschiedentlich wurde auch schon vorgeschlagen, topische Arzneimittel zum Schutz der Haut vor externen Stresseinwirkungen oder zur Behandlung von Erkrankungen einzusetzen, die durch den enzymatischen Abbau von Gewebestrukturen verursacht werden (vgl. DE-A 100 06 578). Aufgeführt wurden neben anderen Krankheiten allgemein Erkrankungen des Immunsystems, Autoimmunerkrankungen, Entzündungsprozesse sowie akute und chronische Entzündungen.

Die ebenfalls auf die Verwendung von Osmolyten gerichtete DE-A 198 34 816 betrifft Kosmetika mit einer Schutzwirkung gegen die UV-Bestrahlung der Haut, die daneben auch eine Wirksamkeit bei der Stabilisierung von Nukleinsäuren menschlicher Hautzellen aufweisen sollen. Das Osmolyt Ectoin wurde auch als Feuchtigkeitsspender (moisturizer) in kosmetischen Produkten eingesetzt, mit dem Ziel, die menschliche Haut gegen schädigende Wirkungen der ultravioletten Sonnenstrahlung zu schützen (EP-A 19 990 941).

Die Herstellung eines Arzneimittels zur allgemeinen Behandlung von Hauterkrankungen mittels Osmolyten, insbesondere Ectoin oder Hydroxyectoin ist aus der EP-A 0 887 418 bekannt, die von der Anmelderin Bitop AG selbst hinterlegt wurde. Hierbei ging man davon aus, dass diese Wirkstoffe zur Stabilisierung von Enzymen und anderen Biomolekülen beitragen und daher zur Stabilisierung denaturierender Bedingungen beitragen können.

In den Offenlegungsschriften DE-A 199 33 460, DE-A 199 33 461, DE-A 199 33 463 und DE-A 199 33 466 ist vorgeschlagen worden, Ectoine aufgrund einer antioxidativen Wirkung als Radikalfänger einzusetzen, und damit die Haut insbesondere vor der durch Sonnenbestrahlung beschleunigten und verstärkten Hautalterung zu schützen. Damit sollten auch unerwünschte Zustände der Haut, die aus oxidativen Vorgängen resultieren, vermieden werden. Die WO 01/72287 beschreibt unter ähnlichen Prämissen wie in den zuletzt genannten Druckschriften vorgeschlagen, die Anwendung von Ectoinen bei der Behandlung von UV-induzierter Immunsuppression.

Bisher ist nicht bekannt, wie Osmolyte auf anderes Gewebe als das der Haut einwirken. Bereits die äußerliche Applikation von Hydroxyectoin auf Cornea und Iris des Kaninchenauges (vgl. Heusener-Report No. T14952 v. 06.04.2001) verursachten anfangs Irritationen und Reizungen an der Bindehaut (Rötung, Chemose und Discharge), die zwar später nicht mehr beobachtet wurden, aber dem Fachmann einen klaren Hinweis auf zu erwartende Unverträglichkeiten bei empfindlicheren Geweboberflächen geben mußten. Angesichts dieser Erkenntnisse lag es für den Fachmann sicher nicht nahe, Osmolyte als zwar natürliche, aber schon aufgrund ihrer „unnatürlichen“ Entstehung als körperfremde Wirkstoffe verdächtige Substanzen mit menschlichem Lungengewebe in Kontakt zu bringen. Eine Anwendung der Osmolyte am Gewebe im Körperinneren, insbesondere am äußerst reizempfindlichen Lungen- oder Bronchialgewebe, wurde daher vom Fachmann bisher offenbar überhaupt nicht in Betracht gezogen.

Überraschenderweise hat sich nun aber gezeigt, dass Osmolyte vom menschlichen Bronchial- und Lungengewebe, einschließlich der Alveolen, nicht nur gut vertragen werden, sondern unerwartet auch eine hervorragende prophylaktische Wirkung gegen die schädlichen Einwirkungen von Schwebstäuben ausüben, unabhängig davon,

welcher Natur die Schwebstäube sind. Sie eignen sich auch zur Behandlung von durch diese Einwirkungen kausal bedingten Erkrankungen.

Es ist somit möglich, durch eine geeignete Prophylaxe und/oder Behandlung mittels entsprechend dosierten Inhalationsformen, welche Osmolyte als Wirkstoff enthalten, nicht nur die allgemein bekannten und oben beschriebenen Lungenerkrankungen, sondern auch die hieraus entstehenden kardiovaskulären Erkrankungen wirksam zu bekämpfen.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Osmolyten, sowie von deren gleichwirkenden Derivaten und/oder pharmakologisch verträglichen Salzen bei der Bekämpfung von auf Schwebstaubeinwirkung auf das Lungengewebe beruhenden Krankheiten und/oder kausal hiermit verbundenen kardiovaskulären Erkrankungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Osmolyten, sowie von deren gleichwirkenden Derivaten und/oder pharmakologisch verträglichen Salzen, zur Herstellung von Arzneizubereitungen in inhalierbarer Form zur Bekämpfung von auf Schwebstaubeinwirkung auf das Lungengewebe beruhenden Krankheiten und/oder hiermit verbundenen kardiovaskulären Erkrankungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine mit Wirkstoff befüllte Inhalationsvorrichtung deren zerstäubbarer fester oder flüssiger Inhalt aus einer mindestens ein Osmolyt oder dessen Derivate und/oder pharmakologisch verträgliche Salze enthaltenden Wirkstoffzusammensetzung besteht.

Unter der Bekämpfung von Lungenkrankheiten wird folglich erfindungsgemäß sowohl die Prophylaxe bei gesunden Menschen, als auch die Behandlung von Menschen verstanden, bei denen die Symptome der Schwebstaubeinwirkung schon bestehen.

Einige der erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind schwache Basen oder Säuren und können daher auch, in manchen Fällen sogar bevorzugt, in ihrer pharmakologisch besonders verträglichen neutralen Salzform zum Einsatz kommen.

Als pharmakologisch verträgliche Salze kommen die Alkali- oder Erdalkalisalze, insbesondere die Salze des Kalium, Natrium, Magnesium und Calcium, aber auch Salze mit organischen Basen wie z.B. mit nicht toxischen aliphatischen oder aromatischen Aminen in Frage.

Überwiegt im Falle der Anwesenheit von Stickstoffatomen im Wirkstoffmolekül die basische Natur, werden Salze mit pharmakologisch unbedenklichen organischen oder anorganischen Säuren, wie z.B. Essigsäure, Citronensäure, Weinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure gebildet.

Gleichwirkende Derivate sind Verbindungen, die sich durch strukturelle Abweichungen insbesondere der funktionellen Gruppen und der Substituenten von den oben genannten Grundstrukturen der Osmolyten unterscheiden, aber im Sinne der Erfindung gleichwirkend sind. Im Falle des Hydroxyectoins können beispielsweise aus der Hydroxylgruppe mit gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten C¹ bis C⁴ Alkylgruppen entsprechende Alkoxygruppen gebildet werden. Mit C¹ bis C⁴ Carbonsäuren werden entsprechende Ester gebildet. Aus der Carboxylgruppe entstehen Amide die wiederum gesättigte oder ungesättigte, geradkettige oder verzweigte C¹ bis C⁴ Alkylgruppen am Stickstoffatom aufweisen können. Mit entsprechenden C¹ bis C⁴ - Alkoholen erhält man wirksame Ester. Die Carboxylatgruppe wiederum kann durch eine Carbonyl-, Sulfonyl- oder Sulfonylatgruppe ersetzt werden. Entsprechende Modifikationen der übrigen genannten Osmolyte sind in analoger Weise unter Erhalt oder sogar Verbesserung der Wirkung möglich.

Bevorzugte Osmolyten sind Ectoin, Hydroxyectoin sowie deren gleichwirkende Derivate und Salze. Ebenfalls bevorzugt sind Kombinationspräparate, die beide Wirkstoffe nebeneinander ggf. mit weiteren Wirkstoffen enthalten.

Allgemein können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe oder deren Kombinationen ggf. auch mit weiteren Wirkstoffen unter Einsatz von für die Inhalationstherapie üblichen und pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- und Zusatzstoffen in bekannter Weise zu inhalierbaren Arzneimitteln verarbeitet werden.

Solche Zusätze sind bei inhalierbaren flüssigen Zubereitungen wegen der leichten Wasserlöslichkeit der Osmolyte in erster Linie steriles Wasser ggf. unter Zusatz von weiteren Lösungsmitteln, Stabilisatoren, Konservierungsmitteln oder Lösungsvermittlern.

Als Aerosole werden Stoffsysteme bezeichnet, die aus festen und/oder flüssigen Partikeln bestehen, die fein in einem Gas verteilt sind. Im üblichen Sinn werden meist Wirkstoffe enthaltende Flüssigkeiten oft in Form von Lösungen zu Aerosolen versprüht.

Besonders praktisch in der Anwendung von Feststoffgemischen in sogenannten Pulverinhalatoren, mit denen diese Feststoffe für die Inhalation bereitgestellt werden können. Für die Verabreichung der Wirkstoffe stehen verschiedene Gerätetypen zur Verfügung die auf unterschiedlichen Sprühmechanismen beruhen, hierzu gehören z.B. Spinaler, Diskhaler, Turbhaler, Rotahaler oder Aerolizer.

Gegenstand der Erfindung sind somit auch Medizinprodukte, die der erfindungsgemäßen Anwendung dienen.

Erfindungsgemäß ist es grundsätzlich zu empfehlen, den Anteil an Hilfsstoffen im Inhalat auf ein Minimum zu begrenzen und für Pulverinhalatoren nur leicht resorbierbare nichtreizende Trägerstoffe wie z.B. mikronisierte Laktose einzusetzen.

Entsprechend mikronisierte Feststoffe sind als Trägersubstanzen besonders brauchbar, welche die Wirkstoffe in adsorbierter oder absorbierter Form enthalten. Diese Form der Inhalationstherapie hat sich in jüngerer Zeit mehr und mehr durchgesetzt, Die neueren Feststoffinhalatoren ermöglichen eine besonders einfache und sichere Applikation.

Es können neben den erfindungsgemäß vorgeschlagenen Wirkstoffen auch weitere für die Behandlung ggf. geeignete Wirkstoffe zugesetzt werden. Hierzu gehören beispielsweise Antiasthmatica, Broncholytika oder Expektorantia.

Flüssige Dosier-Aerosole können mit üblichen Treibmitteln, wie z.B. den FCKW-Treibmitteln Dichlor-difluor-methan, Trichlor-fluormethan oder Cryofluoran verwendet werden. Bevorzugt sind halogenfreie Treibmittel wie Propan oder Butan oder komprimierte untoxische Gase wie Stickstoff, Kohlendioxid oder Distickstoffmonoxid.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe, können praktisch zu allen inhalierbaren Zubereitungsformen verarbeitet werden. Solche Zubereitungsformen sind beispielsweise Lösungen, Flüssig/Fest-Dispersionen, Fest/Fest-Dispersionen, Suspensionen und Emulsionen

Die Konzentration der Wirkstoffe liegt im Bereich von 0,005 bis 20 Gew.% bezogen auf das Gewicht des eingesetzten Trägermaterials. Bevorzugt ist der Bereich von 0,05 bis 2 Gew.%.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, beschränken diese jedoch in keiner Weise.

Beispiel 1

Druckgas-Inhalationsmittel:

Inhaltstoff	Gehalt in Gewichts-%
Wasser	97,0
Ectoin	0,5
Hydroxyectoin	0,5
Konservierungsstoff	0,2
Treibgas Stickstoff	

Beispiel 2

Pulver-Inhalationsmittel:

Inhaltstoff	Gehalt in Gewichts-%
Lactose mikrokristallin	99,4
Ectoin	0,3
Hydroxyectoin	0,3

Patentansprüche

1. Verwendung von Osmolyten, sowie von deren gleichwirkenden Derivaten und/oder pharmakologisch verträglichen Salzen bei der Bekämpfung von auf Schwebstaubeinwirkung auf das Gewebe der Lunge beruhenden Krankheiten und/oder hiermit verbundenen kardiovaskulären Erkrankungen.
2. Verwendung von Osmolyten, sowie von deren gleichwirkenden Derivaten und/oder pharmakologisch verträglichen Salzen, zur Herstellung von inhalierbaren Arzneizubereitungen zur Bekämpfung von auf Schwebstaubeinwirkung auf das Lungengewebe beruhenden Krankheiten und/oder hiermit verbundenen kardiovaskulären Erkrankungen.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Osmolyte Ectoin, Hydroxyectoin, Firoin, Firoin-A, Diglycerolphosphat, cyclisches Diphosphoglycerat, 1,3-Dimannosyl-di-myo-inositol-phosphat (DMIP) und/oder Diinositolphosphat verwendet werden.
4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Osmolyte Ectoin und/oder Hydroxyectoin, deren gleichwirkende Derivate und/oder deren pharmakologisch verträgliche Salze verwendet werden.
5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Zubereitung weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

6. Eine mit Wirkstoff befüllte Inhalationsvorrichtung deren zerstäubbarer fester oder flüssiger Inhalt aus einer mindestens ein Osmolyt oder dessen Derivate und/oder pharmakologisch verträgliche Salze enthaltenden Wirkstoffzusammensetzung besteht
7. Inhalationsvorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffzusammensetzung als Osmolyt Ectoin, Hydroxyectoin, Firoin, Firoin-A, Diglycerolphosphat, cyclisches Diphosphoglycerat, 1,3-Dimannosyl-di-myo-inositolphosphat (DMIP) und/oder Diinositolphosphat enthält
8. Inhalationsvorrichtung nach Anspruch 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffzusammensetzung als Osmolyte Ectoin und/oder Hydroxyectoin, deren gleichwirkende Derivate und/oder deren pharmakologisch verträgliche Salze enthält.
9. Inhalationsvorrichtung nach Anspruch 6 bis 8 in Form eines gefüllten Inhalators für flüssige Arzneimittel.
10. Inhalationsvorrichtung nach Anspruch 6 bis 8 in Form eines gefüllten Pulverinhalators.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In **onal Application No**
100, EP2004/007189**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**IPC 7 **A61K31/047 A61K31/16 A61K31/191 A61K31/505 A61K31/66**
A61K31/164

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 **A61K**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/76572 A (BITOP GMBH ; SCHWARZ THOMAS (DE)) 18 October 2001 (2001-10-18) claims 1,4,8	1-10
X	DE 100 06 578 A (BITOP GMBH) 23 August 2001 (2001-08-23) cited in the application claims 1,4,10	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents :**

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 November 2004

Date of mailing of the international search report

30/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beyss, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP04/7189

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 1 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/EP2004/007189

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0176572	A	18-10-2001	WO 0176572 A2	18-10-2001
			EP 1272201 A2	08-01-2003
			JP 2003531833 T	28-10-2003
			US 2003147937 A1	07-08-2003
DE 10006578	A	23-08-2001	DE 10006578 A1	23-08-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In onales Aktenzeichen
F 00, EP2004/007189

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/047 A61K31/16 A61K31/191 A61K31/505 A61K31/66 A61K31/164		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/76572 A (BITOP GMBH ; SCHWARZ THOMAS (DE)) 18. Oktober 2001 (2001-10-18) Ansprüche 1,4,8	1-10
X	DE 100 06 578 A (BITOP GMBH) 23. August 2001 (2001-08-23) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,4,10	1-10
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 18. November 2004		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 30/11/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Beyss, E

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 1 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007189

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0176572	A	18-10-2001	WO	0176572 A2	18-10-2001
			EP	1272201 A2	08-01-2003
			JP	2003531833 T	28-10-2003
			US	2003147937 A1	07-08-2003
DE 10006578	A	23-08-2001	DE	10006578 A1	23-08-2001